MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Lotion et Pommade DIPROSALIC[MD]
(dipropionate de bétaméthasone et acide salicylique)

Corticostéroïde topique et agent kératolytique

Merck Canada Inc.
16750 route Transcanadienne
Kirkland Quebec H9H 4M7

No de contrôle: 144628

DATE DE PRÉPARATION:
Le 7 février 2011

DATE DE RÉVISION:

[MD]Marque Déposée

NOM DU MÉDICAMENT

Lotion DIPROSALIC - dipropionate de bétaméthasone 0,05% et acide salicylique 2%.

Pommade DIPROSALIC - dipropionate de bétaméthasone 0,05% et acide salicylique 3%.

CLASSE PHARMACOLOGIQUE

Corticostéroïde topique et agent kératolytique.

ACTIONS

La préparation de dipropionate de bétaméthasone avec acide salicylique associe l'action anti-inflammatoire, antiprurigineuse et vasoconstrictive du dipropionate de bétaméthasone aux effets kératolytiques de l'acide salicylique.

INDICATIONS ET MODE D'EMPLOI

La pommade et la lotion DIPROSALIC procurent une action anti-inflammatoire, antiprurigineuse et kératolytique dans le traitement local des dermatoses hyperkératosiques et sèches, subaiguës et chroniques, sensibles à la corticothérapie.

CONTRE-INDICATIONS

La pommade et la lotion DIPROSALIC sont contre-indiquées dans les affections virales, notamment la vaccine, la varicelle, l'herpès et les infections fongiques, ainsi qu'en présence de tuberculose de la peau. Une hypersensibilité à tout ingrédient des préparations DIPROSALIC constitue aussi une contre-indication à leur emploi.

MISE EN GARDE

Ces préparations n'étant pas formulées pour usage ophtalmique, on ne doit pas les appliquer dans les yeux ni dans la région périoculaire. Éviter le contact du

produit avec les muqueuses. Il faut aussi éviter d'appliquer la lotion DIPROSALIC dans la région génitale ou autour d'autres orifices.

Pédiatrie: Les effets secondaires rapportés à la suite de l'administration de corticostéroïdes par voie systémique, y compris l'arrêt de la fonction surrénale, sont également susceptibles de se produire avec les corticostéroïdes topiques, particulièrement chez les nourrissons et les enfants.

L'application de stéroïdes topiques ou d'acide salicylique sur de grandes surfaces cutanées ou l'utilisation de pansements occlusifs peut donner lieu à une absorption systémique importante. Pour réduire ce risque dans de telles conditions ou dans la perspective d'un traitement de longue durée, des précautions s'imposent, particulièrement chez les nourrissons et les enfants.

Il se peut que les enfants soient plus vulnérables que les adultes à l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) et aux effets des corticostéroïdes exogènes provoqués par les corticostéroïdes topiques parce que, chez eux, l'absorption est plus importante due à un rapport de la surface cutanée au poids corporel plus élevé. L'administration, à des enfants, de corticostéroïdes topiques doit se limiter à la plus faible quantité pouvant exercer un effet thérapeutique. La corticothérapie de longue durée peut entraver la croissance et le développement des enfants.

On a signalé des cas de suppression de l'axe HHS, de syndrome de Cushing, de retard de la croissance staturale, de retard du gain pondéral et d'hypertension intracrânienne chez des enfants ayant reçu des corticostéroïdes topiques. Une inhibition de la fonction surrénalienne chez les enfants se traduit par la baisse des taux plasmatiques de cortisol et par l'absence de réponse aux stimulations par l'ACTH. Par ailleurs, l'hypertension intracrânienne se manifeste par un bombement de la fontanelle, des céphalées et de l'œdème papillaire bilatéral.

Grossesse et allaitement: L'innocuité des corticostéroïdes topiques pendant la grossesse n'a pas été établie, les médicaments de cette classe thérapeutique ne doivent être utilisés pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés pour la mère justifient les risques possibles pour le fœtus. Les femmes enceintes ne doivent pas appliquer de médicament à base de corticostéroïdes sur des régions étendues, en grandes quantités, ni pendant de longues périodes.

Étant donné que l'on ignore si l'administration de corticostéroïdes topiques peut entraîner une absorption générale suffisante pour que les ingrédients du médicament soient excrétés dans le lait maternel, il faut choisir, en fonction de l'importance du traitement pour la mère, entre cesser d'allaiter ou cesser de prendre le médicament.

PRÉCAUTIONS

On doit prendre les précautions appropriées avec l'emploi de corticostéroïdes topiques chez les personnes souffrant de dermatite de stase ou d'autres affections cutanées liées à une mauvaise circulation sanguine.

L'emploi prolongé de préparations à base de corticostéroïdes peut provoquer des vergetures ou une atrophie de la peau ou du tissu sous-cutané. En pareil cas, l'arrêt du traitement s'impose.

On doit informer les malades d'aviser tous les médecins qu'ils consultent de l'emploi préalable de corticostéroïdes.

Si une irritation, une sensibilisation, une sécheresse excessive ou une desquamation non voulue se développe avec l'emploi du produit DIPROSALIC, on doit cesser le traitement.

L'application sur des lésions étendues peut entraîner une absorption générale assez grande pour provoquer un hypercorticisme, se manifestant par une inhibition de la fonction corticosurrénale, un faciès lunaire, des vergetures de la peau et un arrêt de la croissance.

Si une infection se déclare, un traitement antimicrobien approprié est indiqué.

Si l'on n'observe pas d'amélioration en l'espace de quelques jours à une semaine, on doit cesser les applications locales de corticostéroïdes et réexaminer le cas.

On ne doit pas appliquer de pansement occlusif.

EFFETS SECONDAIRES

Les réactions locales suivantes se sont produites avec l'emploi de corticostéroïdes topiques: sensations de brûlure, démangeaisons, irritation, sécheresse de la peau, folliculite, hypertrichose, éruptions acnéiformes, hypopigmentation, dermatite périorale, dermatite de contact allergique. Les réactions suivantes peuvent survenir plus fréquemment avec l'emploi de pansements occlusifs: macération et atrophie de la peau, infection secondaire, vergetures et miliaire. Le constituant acide salicylique peut en outre causer un érythème local, une desquamation, du prurit et des sensations de brûlure. L’application topique continue de préparations à base d’acide salicylique peut causer une dermatite. Enfin, une hypersensibilité à l'acide salicylique peut survenir.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes: L'usage excessif ou prolongé des corticostéroïdes topiques peut entraîner la suppression de la fonction hypophyso-surrénalienne qui se

manifeste par une insuffisance surrénalienne secondaire et des signes d'hypercorticisme, y compris le syndrome de Cushing.

L'usage excessif ou prolongé de préparations topiques contenant de l'acide salicylique peut entraîner des symptômes de salicylisme. Un surdosage en salicylates peut occasionner des troubles temporaires de la vue et de l'audition, une somnolence et des nausées. En présence de telles manifestations, le traitement doit être interrompu jusqu'à la disparition des symptômes.

Traitement: Il faut administrer le traitement symptomatique approprié. Les symptômes d'hypercorticisme aigu sont habituellement réversibles. Si nécessaire, il faut traiter le déséquilibre électrolytique. En cas de toxicité chronique, on recommande le retrait graduel des corticostéroïdes.

Le traitement du salicylisme repose sur le soulagement des symptômes. Il faut prendre les mesures nécessaires pour débarrasser rapidement l'organisme des salicylés. Faire ingérer du bicarbonate de soude au patient pour alcaliniser l'urine et forcer la diurèse.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

Lotion DIPROSALIC: Appliquer une légère couche de lotion DIPROSALIC, de façon à recouvrir complètement les régions du cuir chevelu affectées. La fréquence usuelle d'application est de deux fois par jour.

Pommade DIPROSALIC: Appliquer une légère couche de pommade DIPROSALIC pour recouvrir complètement la région affectée. Masser légèrement pour faire pénétrer entièrement dans la peau. La fréquence usuelle d'application est de deux fois par jour; matin et soir.

En certains cas, des applications moins fréquentes peuvent suffire comme traitement d'entretien.

Ne pas employer la lotion ou la pommade DIPROSALIC sous pansement occlusif.

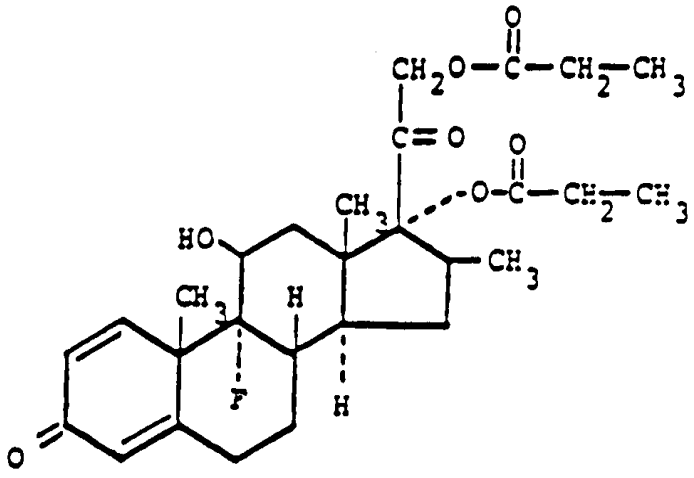
PRÉSENTATION

Lotion DIPROSALIC: Un g de lotion contient 0,64 mg de dipropionate de bétaméthasone USP, équivalant à 0,5 mg de bétaméthasone, et 20 mg d'acide salicylique. Ingrédients non médicinaux : édétate disodique, méthylcellulose d'hydroxypropyl, alcool isopropylique, eau et hydroxyde de sodium pour ajuster le pH à environ 5.
Conserver entre 15°C et 30°C. Garder à l'abri de la lumière. Flacons compressibles en plastique de 30 mL et 60 mL.

Pommade DIPROSALIC: Un g de pommade contient 0,64 mg de dipropionate de bétaméthasone USP, équivalant à 0,5 mg de bétaméthasone, et 30 mg d'acide salicylique dans un excipient de paraffine molle et d'huile minérale, sans parabène.
Conserver entre 15°C et 30°C. Garder à l'abri de la lumière. Tubes de 15 et 50 g.

PHARMACOLOGIE

Dipropionate- 17, 21 de bétaméthasone:



Formule Moléculaire: $C_{28}H_{37}FO_7$

Poids Moléculaire: 504.61

Nom Chimique: 9-Fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16β-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17, 21- dipropionate.

Description: Poudre de couleur allant de blanc à crème, libre de substance étrangère. Point de fusion ±3°, entre 170° et 179° avec décomposition.

Acide salicylique, U.S.P.:

Nom Chimique: acide hydroxy-2 benzoïque.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'épreuve de vasoconstriction de McKenzie-Stoughton fut effectuée pour comparer le dipropionate de bétaméthasone à un certain nombre d'autres corticostéroïdes topiques fluorinés d'emploi le plus répandu. De cette épreuve, il ressort que le dipropionate de bétaméthasone est significativement plus actif ($p<0,05$) que l'acétonide de fluocinolone, le caproate de fluocortolone avec

fluocortolone, le pivalate de fluméthasone et le valérate de bétaméthasone[a]. S'il n'a pas été démontré de façon concluante que l'épreuve de vasoconstriction pouvait s'appliquer directement aux situations cliniques, les résultats ont cependant montré que le dipropionate de bétaméthasone était actif à la concentration de 0,000016%, soit la plus faible concentration étudiée ayant fait preuve d'activité.

Les propriétés kératolytiques de l'acide salicylique sont reconnues depuis longtemps.

On a étudié l'absorption percutanée du dipropionate- 17, 21 de bétaméthasone et de l'acide salicylique après une et deux semaines de traitement du psoriasis et de l'eczéma. Les régions traitées avaient des dimensions variant de 8 à 41 dm^2. Aucune modification des taux de cortisol plasmatique ne fut décelée par la méthode de dosage courante. Le traitement n'a pas provoqué de salicylémie décelable dans le plasma.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë:

Appliquée sur la peau intacte de rats et de lapins, la pommade DIPROSALIC, à des doses allant jusqu'à 3,3 g/kg, n'a pas causé de mortalité ni d'autres perturbations observables. La pommade a aussi été administrée par sonde gastrique à des rats à jeun, aux doses de 5 à 20 g/kg. De telles posologies n'ont pas causé de mortalité ni de symptômes de toxicité, soit dans la période post-thérapeutique immédiate soit dans celle d'observation de 14 jours.

Toxicité chronique:

Chez le rat, l'administration épicutanée journalière de pommade DIPROSALIC à la dose de 333 mg/kg/jour pendant 60 jours consécutifs, n'a pas causé de

[a] Tel qu'évalué d'après une analyse approfondie de l'activité relative, décrite par D.J. Finney dans "probit Analysis", publié par Hafner, 1971.

mortalité ni de changement de l'état physique général ou du poids des organes vitaux. On a constaté un signe d'absorption de stéroïde, à savoir un ralentissement de la croissance.

Toxicité dermique subaiguë:

Pommade DIPROSALIC:

Dix-huit lapins blancs de Nouvelle-Zélande, pesant de 2,2 à 3,0 kg, ont été traités avec de la pommade DIPROSALIC ou son excipient pendant trois semaines consécutives. On appliqua la pommade ou l'excipient une fois par jour sur la peau intacte ou excoriée de trois mâles et trois femelles composant les groupes suivants:

1. Témoins recevant l'excipient (1.0 g/kg de poids corporel);
2. Faible dose (0,5 g/kg de poids corporel);
3. Forte dose (1,0 g/kg de poids corporel).

Nulle réaction cutanée liée au médicament n'a été observée chez aucun lapin. Sur le plan général, les effets pharmacologiques usuels après l'absorption de corticostéroïdes ont été mis en évidence. Dans le groupe traité à faible dose (peau excoriée), deux lapins sont morts d'infection respiratoire.

Lotion DIPROSALIC:

On a appliqué la lotion DIPROSALIC, une lotion d'acide salicylique ou le véhicule de la lotion, deux fois par jour pendant 21 jours consécutifs, sur la peau intacte ou excoriée de 48 lapins blancs de Nouvelle-Zélande (2,5 à 3,9 kg), répartis en quatre groupes comprenant chacun 3 mâles et 3 femelles, comme suit:

1. Témoins recevant le véhicule de la lotion (1,0 g/kg/jour);
2. Faible dose (0,5 g/kg/jour);
3. Forte dose (1,0 g/kg/jour);
4. Témoins positifs recevant la lotion salicylique (1,0 g/kg/jour).

Les lapins ont été observés chaque jour et les réactions cutanées ont fait l'objet d'une cotation numérique (échelle de Draize) avant la première application le dernier jour de traitement de chaque semaine. Le poids des lapins fut noté chaque semaine. Le vingt-deuxième jour, on a fait l'autopsie des lapins, avec prélèvements cutanés pour examen histologique.

Dans les deux expériences sur peau intacte et sur peau excoriée, on a constaté des pertes de poids, une atrophie des muscles du squelette et une distension abdominale chez de nombreux lapins traités par la lotion DIPROSALIC à forte dose et à faible dose, mais non parmi les témoins recevant le véhicule ou la lotion d'acide salicylique.

Neuf des lapins sont morts dans les groupes traités par la lotion DIPROSALIC (sur peau intacte et sur peau excoriée). Avant leur mort, les lapins ont présenté un ou plusieurs des symptômes suivants: diminution de la consommation alimentaire, perte de poids corporel, excréments muqueux et distension abdominale.

Constatations à l'autopsie:
Tous les lapins présentaient des foyers blancs sur le foie ou les corticales rénales ou sur les deux. Une péricardite a été observée chez trois sujets et un fécalome cæcal chez deux. On a en outre trouvé un cas de chacune des maladies accompagnatrices suivantes: congestion pulmonaire; abcès et infarctus du rein; hémorragie et ulcères de l'estomac, mucosité dans le caecum, distension de la vessie et de l'utérus, avec tuméfaction près de l'urètre; hémorragie dans la substance médullaire, rein hypertrophié, flatulence dans le petit intestin et présence de sang entre la capsule et la corticale; liquide limpide dans la cavité péritonéale.

Au niveau local, le composé a été bien toléré. La peau traitée a paru normale à l'autopsie. Tous les lapins traités par la lotion DIPROSALIC présentaient un foie friable ou pâle. La lotion DIPROSALIC et celle d'acide salicylique ont toutes les deux ralenti la cicatrisation des lésions cutanées dans les groupes traités sur peau excoriée. Les modifications hématologiques observées étaient typiques de la réaction générale aux corticostéroïdes: baisses de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine et des numérations lymphocytaires; légères élévations des granulocytes neutrophiles et de la TGPS.

En résumé, la tolérance locale des lapins à la lotion DIPROSALIC a été bonne dans les conditions de l'étude. Des effets pharmacologiques habituels des corticostéroïdes ont été décelés, mais il n'y eut pas de signes inattendus de toxicité.

REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

Dipropionate de bétaméthasone

Lapins:

Quarante-neuf lapines blanches de Nouvelle-Zélande, vierges, ont été accouplées, puis divisées en quatre groupes comme suit:

	Dose (mg/kg)
Témoins	-
Depo-Medrol (témoins positifs)	0.050
Dipropionate de bétaméthasone (faible dose)	0.015
Dipropionate de bétaméthasone (forte dose)	0.050

Après la saillie et tous les deux jours du sixième au dix-huitième jour, on a administré aux femelles, par voie intramusculaire, l'une des préparations indiquées ci-dessus. Le trentième jour après la saillie, on a sacrifié toutes les lapines et extrait leurs petits.

Observations cliniques:

Au cours de l'essai, toutes les femelles ont eu une apparence et un comportement normaux et elles ont toutes pris du poids à un rythme normal.

Données sur la gestation:

Dans les deux groupes traités par le dipropionate de bétaméthasone, la fréquence des résorptions a augmenté en rapport avec la dose. Comme les femelles qui ont une résorption perdent en général toute la portée, on n'a pas constaté de différence appréciable dans le nombre moyen de petits par portée entre les groupes. Le taux de mortalité tardive des fœtus a été semblable dans tous les groupes.

Données sur les petits:

Le poids corporel moyen des petits dans le groupe des témoins positifs et dans le groupe à faible dose était semblable à celui du groupe témoin. Le poids corporel des petits dans le groupe à forte dose était probablement au-dessous de la normale (des analyses statistiques n'ont pas été faites). Les taux de survie des petits après 24 heures étaient plus bas dans les deux groupes traités par le dipropionate de bétaméthasone.

Anomalies:

Dans le groupe traité à faible dose, six petits d'une portée présentaient une hernie ombilicale avec protusion de l'intestin. Dans le groupe traité à forte dose, trois petits d'une portée présentaient une hernie ombilicale; l'un d'eux avait aussi une céphalocèle et un autre, une flexion anormale d'une patte antérieure. Trois petits d'une différente portée avaient une céphalocèle et une fente palatine; deux d'entre eux présentaient aussi une hernie ombilicale. Il n'y eut pas d'anomalie dans le groupe de témoins ni dans celui de témoins positifs. Le dipropionate de bétaméthasone a causé des effets tératogènes typiques de nombreux autres corticostéroïdes.

Souris:

On a administré du dipropionate de bétaméthasone par voie intramusculaire à quinze souris, chaque jour du sixième au quinzième jour après la saillie, aux doses suivantes:

0,325 mg/kg/jour

1,63 mg/kg/jour

3,25 mg/kg/jour

32,5 mg/kg/jour

Une souris de chaque groupe a été trouvée non gravide. À la dose de 0,325 mg/kg par jour, les trois souris restantes eurent des portées normales avec 37 petits au total. À la dose de 1,63 mg/kg par jour, une souris eut une portée normale, une souris mit bas un petit avorton vivant, les autres produits de conception ayant été résorbés ; la troisième souris eut une résorption de tous les produits de conception. Aux doses de 3,25 et 32,5 mg/kg, les cinq souris eurent une résorption de tous les produits de conception.

Rats:

Dix rats préalablement accouplés ont reçu du dipropionate de bétaméthasone par voie intramusculaire, aux doses de 1 mg/kg ou 3 mg/kg par jour, du sixième au quinzième jour après la saillie. Il n'y eut pas de signe d'effets défavorables chez les femelles ni chez les petits, dont le nombre s'élevait en tout à 112, tous normaux.

BIBLIOGRAPHIE

1. Eriksson, G.: Betamethasone-17, 21-Dipropionate with Salicylic Acid, a double blind comparative evaluation with flumethasone-21, pivalate with salicylic acid in the treatment of psoriasis. J. Int. Med. Res. (1975) 3:368-370.

2. Fredriksson, T.: A clinical comparison of 3 corticosteroid alcoholic solutions in the treatment of psoriasis of the scalp. Pharmatherapeutics (1976), 1: 252-256.

3. Fredriksson, T.: Studies with betamethasone dipropionate plus salicylic acid ('Diprosalic') in psoriasis. Pharmatherapeutics (1976), 1: 277-285.

4. Gip, L., Hamfelt, A.: Percutaneous absorption of betamethasone-17, 21-dipropionate and salicylic acid during the treatment of psoriasis and eczema. J. Int. Med. (1976), 4:106-110.

5. Lindemayr, H.: Efficacy and tolerance of betamethasone dipropionate plus salicylic acid in the treatment of psoriasis and other steroid-responsive dermatoses. Curr. Ther. Res. (1981), 29:874-879.

6. Mattelaer, G.: Treatment of psoriasis and other chronic dermatoses - reports on the use of betamethasone dipropionate with salicylic acid - alcohol solution (Diprosalic Scalp Lotion) and Ointment (Diprosalic Ointment). Clinical Trials Journal (1979), 16:154-161.

7. Roberts, D.L., Marshall, R., Marks, R.: Detection of the action of salicylic acid on the normal stratum corneum. Brit. J. Dermatol. (1980), 103:191-196.